UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 75

LE FH 040 EN ANESTHESIE ET EN REANIMATION

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964
par

FRANCOISE CINQUABRE-BRESSOLLE

MEMBRES DU JURY :	MM. P. FABRE	*Président*
	MONTASTRUC SARRAZIN LARENG	*Assesseurs*
	BASTIDE	*Suppléant*

CENTRE D'EDITIONS UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 75

LE FH 040 EN ANESTHESIE ET EN REANIMATION

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1964
par

FRANCOISE **CINQUABRE-BRESSOLLE**

MEMBRES DU JURY :

MM.	P. FABRE	*Président*
	MONTASTRUC	
	SARRAZIN	*Assesseurs*
	LARENG	
	BASTIDE	*Suppléant*

CENTRE D'EDITIONS UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0066

UNIVERSITE DE TOULOUSE — *FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE*

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : *Monsieur LAZORTHES*
1er Assesseur : *Monsieur BLANC*
2ème Assesseur . *Monsieur SOREL*
Doyens honoraires : *Messieurs GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER*
Professeurs honoraires : *MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BONHOURE, BUGNARD.*

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	M. MERIEL
Clinique médicale	M. GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	M. FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	M. GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	M. VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	M. BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et path.interne	M. MOREL
Clinique des Maladies des voies urinaires	M. LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	M. SOREL
Clinique médicale de la 1ère Enfance	M. BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	M. LAZORTHES
Clinique neurologie et psychiatrique	M. GERAUD
Clinique obstétricale	M. GUILHEM Paul
Clinique odonto-stomatologique	M. CADENAT
Clinique ophtalmologique	M. CALMETTES
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale	M. CALVET
Clinique traumatologique des membres	M. RIEUNAU
Clinique rhumatologique	M. RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	M. PONTONNIER
Anatomie	M. THOMAS
Anatomie appliquée	M. POULHES

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	M. ANDRIEU
Biophysique Médicale	M. AUVERGNAT
Chimie biologique	M. VALDIGUIE
Electro-radiologie	M. MARQUES
Embryologie générale	M. BROUSSY Jean
Histologie	M. BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	M. PLANQUES
Médecine sociale	M. MONNIER
Parasitologie	M. BOUISSET
Pathologie chirurgicale	M. DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	M. SENDRAIL
Physico-chimie	N.
Physiologie	M. LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	M. BAISSET
Propédeutique médicale	M. LAPORTE Jacques
Thérapeutique	M. DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Maladies infectieuses	M. ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Pathologie médicale	M. BOULARD
Pathologie chirurgicale	M. LAGROT
Physique médicale	M. BRU

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie	M. PLANEL
Ophtalmologie	M. DEODATI
Parasitologie	M. RUFFIE Jacques
Physiologie	M. MONTASTRUC

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	M. BASTIDE
Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU
Anesthésiologie	M. LARENG
Carcinologie	M. ESTRADE
Chirurgie générale	M. ENJALBERT
- -	M. GEDEON
- -	M. SARRAZIN
- -	M. SOUQUET
Electroradiologie	M. PONS
Hématologie	M. DUCOS
Histologie et embryologie	M. GUILHEM André
Pathologie expérimentale	M. GLEIZES
Physiologie	M. BESSOU
Physique médicale	M. COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	M. MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	M. RIBAUT
-	M CALAZEL
-	M. RASCOL
-	M. LE TALLEC
-	M. RIBET
Chirurgie générale	M. FICAT
-	M. PASQUIE
-	M. GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	M. DUPRE
Hydrologie	M. DENARD
Médecine légale	M. GREZES-RUEFF
Neurochirurgie	M. ESPAGNO Jacques
Neurologie et psychiatrie	M. GAYRAL
Obstétrique	M. ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	M. BEC
Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	M. THOMAS
Pathologie chirurgicale	M. DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	M. BOURBON
Chimie pharmaceutique	M. BLANC
Matière médicale	M. VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	M. CAUJOLLE
Pharmacie galénique	M. STANISLAS
Zoologie	M. ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	M. ROQUES
Pharmacie	M. COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	M. BREUILLAUD
Sciences Physiques	M. PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M. BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M. ROCHE
Secrétaire	M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891).

A MA GRAND-MERE

A MON PERE, A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON MARI

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FABRE
Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologie,
Officier de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous tenons à le remercier du vif intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner au cours de notre stage d'anesthésiste dans son service et nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTASTRUC
Professeur à la Faculté
Docteur ès Sciences
Directeur de l'Institut Régional d'Education Physique
de l'Université de Toulouse

Nous lui exprimons toute notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné et l'assurons de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARRAZIN
Professeur Agrégé de Chirurgie Générale.

En reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné et pour l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LARENG
Maître de Conférences Agrégé
d'Anesthésiologie

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail.

Nous sommes heureux de compter parmi ses élèves et nous le prions de croire à toute notre reconnaissance et à nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BASTIDE
Maître de Conférences,
Agrégé d'Anatomie

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury. Nous vous prions de croire à nos sincères remerciements.

A MADAME LE DOCTEUR BOISSON
Chargée de cours à la Faculté,
Médecin Assistant d'Anesthésiologie des Hôpitaux

Nous lui devons beaucoup de notre formation. Nous la remercions pour l'enseignement clair, les conseils et les encouragements qu'elle nous a constamment prodigués. Nous la prions de trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

A MADAME LE DOCTEUR AZAIS
Médecin Assistant d'Anesthésiologie des Hôpitaux

En témoignage de reconnaissance pour l'aide amicale et les précieux conseils qu'elle n'a cessé de nous prodiguer.

A TOUS MES CAMARADES DE L'EQUIPE DE CHIRURGIE NORD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFE
Professeur Agrégé de Pathologie Chirurgicale

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour la bonté et l'intérêt qu'il a toujours témoigné à notre famille et à nous-même.

Qu'il trouve ici l'expression de notre fidèle attachement et de notre gratitude.

INTRODUCTION

La famille des neuroleptiques prend actuellement de plus en plus d'importance en particulier dans le domaine de l'anesthésie où la neuroleptanalgésie s'est substituée à la narcose.

L'intérêt de ces drogues dans ce domaine est dû à leurs propriétés pharmacodynamiques variées.

Par leur action sur le psychisme des malades, les neuroleptiques inhibent la vigilance ; ils sont thymolytiques et hypnogènes donc mettent l'organisme dans un état favorable au sommeil.

Ils potentialisent les hypnotiques et les barbituriques. Ils sont donc tout indiqués en anesthésie pour la prémédication, en cours d'anesthésie et en post-opératoire.

Leur action végétativolytique par leur point d'empact central sur la substance réticulée activatrice ascendante, leur action sur le métabolisme en inhibant les poussées d'hypermétabolisme au cours des agressions posent leur indication en réanimation.

Dans cette famille des neuroleptiques, la mépronizine ou FH 040 présente l'avantage d'associer un neuroleptique assez puissant avec un tranquillisant, c'est-à-dire en produit ayant sur un mode mineur les propriétés du précédent.

RAPPELS CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

La pharmacodynamie du FH 040 nous a incités à utiliser ce produit en Anesthésie et en Réanimation. Nous avons fait appel au FH 040, en injections intra-musculaires et sous forme de comprimés.

Avant de communiquer les faits constatés, faisons un rappel chimique, et un rappel de son étude pharmacodynamique.

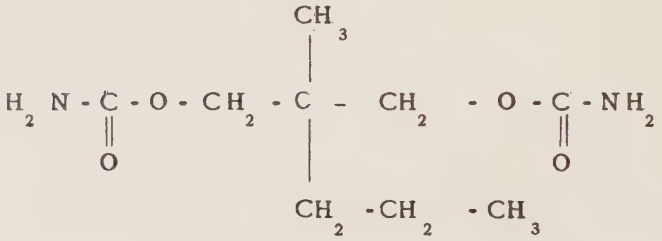
A - RAPPEL CHIMIQUE

La Mépronizine ou FH 040 est un produit dont l'originalité réside dans l'association d'un tranquillisant, le Méprobamate, avec un neuroleptique, le 1664 CB de la série de la prométhazine, dérivé de la phénothazine.

1. MEPROBAMATE

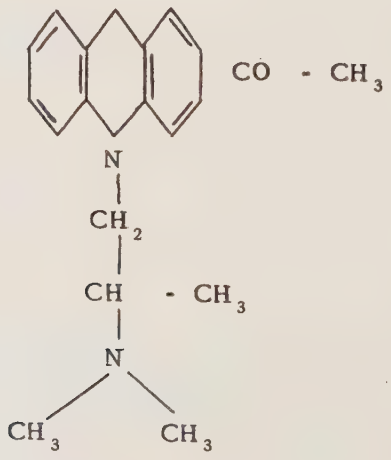
Nous ne rappellerons que la formule, les propriétés pharmacologiques étant déjà étudiées par ailleurs et le produit ayant ses indications bien précises en clinique.

Méprobamate ou dicarbamate de 2 méthyl - 2 propyl - 1,3 propanediol



2. Le 1664 CB :

Maléate acide d'Ethylane - 3 (diuréthylamino - 2 propyl) - 10 phénothiazine. C'est l'homologue inférieur de la propiomazine.



1664 CB

B - RAPPEL PHARMACODYNAMIQUE

1. ETUDE CHEZ L'ANIMAL du 1664 CB

a) Action sur le système nerveux central.

L'action sur le système nerveux central est légèrement hypnotique. Il a une action plus faible que la chlorpromazine ou l'acepromazine. Nous allons rappeler son action étudiée par M.Brunaud sur différents tests.

— Test de combativité :

2 rats mâles, dans une même cage, soumis à une stimulation nociceptive ne vont pas tarder à se battre.
Résultats : Le 1664 CB administré à la dose de 5 à 10 mg/kg diminue la combativité. Il la supprime pour une durée de moins de trois heures, lorsque la dose est administrée par voie intrapéritonéale, à raison de 20 mg/kg de poids.

Le 1664 CB se montre 3 ou 4 fois moins actif que l'acépromazine.

— Action sur l'hypermotricité :

Provoquée par la benzédrine à la dose de 10 mg/kg intrapéritonéale, étudiée sur le rat, elle est mesurée par des cages tournantes munies d'un compteur de tours. Le 1664 CB à la dose de 5 mg/kg intra-péritonéal , entraîne une sédation de l'hypermotricité.

— Réflexe d'équilibration :

On fait appel à la :
. Méthode de la tige tournante,

. Le 1664 CB à la dose de 5 à 10 mg/kg intra-péritonéal entraîne la perte d'équilibre de 80 °/° des animaux.

— Potentialisation des barbituriques :

On mesure la durée du sommeil chez les souris recevant 75 mg/kg d'hexobarbital. Elles sont traitées avec du 1664 CB, à la dose de 20 mg/kg intra-péritonéal ; la durée du sommeil n'est augmentée que de 28 °/° (avec l'acépronazine à 5 mg/kg intra-péritonéale, la durée du sommeil est augmentée de 65 °/°).

— Action sur le rat conditionné :

On observe 20 °/° d'animaux déconditionnés, à la dose de 5 mg/kg intra-péritonéale, et à la dose de 10 mg/kg intra-péritonéale, 30 °/° d'animaux déconditionnés.

— Test de catalepsie :

Chez la souris, le 1664 CB a une activité cataleptique marquée à la dose de 5 à 10 mg/kg intra-péritonéale :on observe 10°/° d'animaux en état de catalepsie. A partir de 20 mg/kg par voie intra-péritonéale, il y a 100 °/° d'animaux en état de catalepsie.

— Test d'anorexie :

Le 1664 CB à la dose de 10 mg/kg intra-péritonéal n'entraîne pas d'anorexie.

b) Activité cardio-vasculaire.

Le 1664 CB administré chez le chien à la dose de 1 mg/kg et par voie intra-veineuse est légèrement hypotenseur. Cette hypotension est très fugace. En général, le rythme cardiaque est un peu accéléré. Le 1664 CB atténue l'hypertension adrénalinique, à partir de la dose de 1 mg/kg.

Le 1664 CB, à la dose de 0,1 mg/kg, atténue l'hypotension

et la bradycardie induite par l'acétyl-choline. Le 1664 CB, à la dose de 3 mg/kg diminue les effets de l'excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique. Le 1664 CB atténue l'activité hypotensive due à l'histamine, à partir de la dose de 0,1 mg/kg.

c) Action antihistaminique.

— Aérosol d'histamine :

Sur cinq cobayes soumis à un aérosol spasmogène (solution d'histamine à 0,2 °/° dans de l'eau glycérinée à 10 °/°) après 4 minutes d'exposition, le 1664 CB à la dose de 1 mg/kg intrapéritonéal assure une protection totale de 4 cobayes dans les 30 minutes qui suivent l'injection et chez le 5e, la protection apparaît deux heures après l'injection. La durée de cette protection est supérieure à 3 heures.

— Doses mortelles d'histamine :

On injecte le 1664 CB à un lot de cobayes, à la dose de 15 mg/kg ; à un autre lot, à la dose de 20 mg/kg par voie intrapéritonéale. Demi-heure plus tard, nous injectons dans la jugulaire, de l'histamine à des doses de 60 à 240 mg/kg, c'est-à-dire 100 à 400 fois la dose mortelle. Pour une même dose d'histamine, la mortalité est d'autant plus faible que la dose de 1664 CB injectée a été plus élevée.

— Action histaminique « in vitro » :

Elle a été étudiée sur l'iléo-jéjunum du cobaye. Le 1664 CB à la concentration de 1×10^{-8} dans le bain de Tyrode entraîne une diminution de la concentration histaminique de 60 °/°.

d) Conclusions : (Professeur Brunaud)

Le composé 1664 CB exerce sur le système nerveux central des effets dépresseurs moindres que ceux de la chlorpromazine ou l'acépromazine.

Il a peu d'effet sur le système cardio-vasculaire aux doses sédatives. Le 1664 CB est peu adrénalytique, il est un peu atropinique mais fortement antihistaminique.

e) Toxicité du 1664 CB

— Toxicité aiguë (chez la souris)

. Voie hypodermique : DL 50 = 240 mg/kg
. Voie orale : DL 50 = 517 mg/kg

— Toxicité chronique

Expérience de 7 mois, sur des rats recevant une nourriture contenant 2,5 g de 1664 CB par kilo d'aliment. L'ingestion de 1664 CB est de 200 à 250 mg/kg et par jour.

Il n'y a pas eu de mortalité pendant l'expérience.

— Action sur la croissance :

Les rats sont pesés 1 fois par semaine. Les rats traités ont un accroissement pondéral inférieur de 10 °/° à celui des rats témoins.

— Poids des organes :

Seul le tube digestif des animaux traités est plus lourd que celui des témoins.

— Hématologie

Le 1664 CB administré n'entraîne pas de modifications notables au niveau du foie, de la rate, du rein, de la thyroïde, des testicules, du tractus génital.

2. RAPPEL PHARMACODYNAMIQUE CHEZ L'ANIMAL DE L'ASSOCIATION MEPROBANATE - 1664 CB

Cette expertise pharmacodynamique (M. Brunaud) étudie surtout les modifications apportées au fonctionnement du système nerveux central.

a) Action sur le système nerveux central.

— Action hypnotique : Etudiée chez la souris blanche par voie orale, le méprobanate-1664 CB est mis en suspension dans l'eau gommée à 5 °/°.

— Pour le méprobanate : La dose seuil hypnotique se situe entre 300 et 375 mg/kg poids.

— Le 1664 CB à la dose 5 à 50 mg/kg n'a aucune activité hypnotique. Au-dessus de 50 mg/kg, il a une action sur la motricité.

— Méprobanate + 1664 CB : le méprobanate est utilisé à la dose de 200, 300 et 400 mg/kg. Pour chacune de ces doses on associe le 1664 CB aux doses de 5 - 10 et 20 mg/kg. L'addition de 1664 CB au méprobanate diminue le temps de latence du sommeil induit par le méprobanate et prolonge sa durée. La réduction du temps de latence devient nette pour 10 mg/kg de 1664 CB associé à 400mg/kg de méprobanate.

— Action sur le pouvoir hypnotique : Le sommeil apparaît chez 90 °/° des souris pour des doses non hypnotiques de méprobanate (300 mg/kg) quand il est associé au 1664 CB (20 mg/kg).

Déjà avec 300 mg/kg de méprobanate et 10 mg/kg de 1664 CB nous provoquons le sommeil chez 50 °/° des souris.

Le 1664 CB abaisse donc la dose seuil hypnotique de méprobanate. Le 1664 CB potentialise nettement l'action hypnotique du méprobanate. Ceci est aussi prouvé en mesurant l'augmentation du temps de sommeil par le méprobanate quand on ajoute du 1664 CB. Une autre série d'expériences permet de dire que le prolongement du temps de sommeil est plus accentué lorsque le 1664 CB est associé à une dose seuil ou peu hypnotique de méprobanate alors qu'avec une dose franchement hypnotique de méprobamate, la durée du sommeil est moindre.

— Action sur les fonctions d'équilibration :

Nous utilisons des souris de 20 g placées sur une barre cylindrique de 2 cm de diamètre, divisée en 10 compartiments par des séparations verticales. La barre tourne à la vitesse constante de 20 tours/minute.

Le méprobamate et le 1664 CB sont administrés par voie intra-péritonéale. L'association des deux drogues possèdent une action plus marquée sur les fonctions d'équilibration que chacun des constituants, considéré isolément à la même dose que dans le mélange.

— Pouvoir cataleptique :

Les phénothiazines entraînent un état cataleptique marqué. Le 1664 CB provoque cet état chez toutes les souris à la dose de 10 mg/kg. L'addition de méprobamate au 1664 CB ne renforce pas chez la souris les propriétés cataleptiques de ce dernier.

— Action sur la réaction d'agressivité des rats :

Le 1664 CB n'atténue seul le comportement d'agressivité du rat que pour des doses de 7,5 à 10 mg/kg. Le méprobamate, seul, ne modifie l'agressivité du rat que pour des doses provoquant des troubles profonds des fonctions d'équilibration et de coordination motrice. Des doses inactives de 1664 CB associées à des faibles doses de méprobamate (100 mg/kg) amènent une sédation du comportement d'agressivité (avec 5 mg/kg de 1664 CB sédation de une heure). Le méprobamate a donc renforcé l'action du 1664 CB.

— Antagonisme vis-à-vis du pentetrazol convulsivant :

Expérience chez la souris : Le cardiazol injecté intra-péritonéal à la dose de 100 mg/kg détermine un syndrôme convulsif typique. L'adjonction de 1664 CB ne renforce pas l'antagonisme manifesté par le méprobamate vis-à-vis du pentetrazol.

— Antagonisme vis-à-vis de la morphine :

Chez la souris et le chat, la morphine déclenche une crise excito-motrice.

. Chez la souris par l'injection de 20 mg/kg de morphine on déclenche la crise. L'association méprobamate-1664 CB est capable de s'opposer à l'agitation morphinique. La sédation est plus importante que lorsque l'un ou l'autre des produits est administré seul.

. Chez le chat l'état d'agitation est déclenché par 20 mg/kg de poids de morphine intra-musculaire. On injecte le 1664 CB seul ou le méprobamate seul. Chez d'autres chats on injecte l'association méprobamate-1664 CB une heure avant la morphine. L'association entraîne un effet sédatif qu'il est impossible d'obtenir avec chacun des constituants utilisés seuls aux mêmes doses.

b) Action sur l'appareil cardio-vasculaire :

Etudié sur le chien anesthésié au chloralose, la pression artérielle est mesurée par un manomètre à mercure introduit dans le bout central de la carotide. Les drogues sont administrées intra-veineuses ou dans le duodénum. Le mélange méprobamate-1664 CB est dans les proportions suivantes :

. 100 parties de méprobamate,

. 2,5 parties de 1664 CB.

— Action sur la pression artérielle :

. Voie intra-veineuse : jusqu'à 30 mg/kg de méprobamate, il y a peu d'hypotension. A 100 mg/kg de méprobamate on note une forte hypotension de 10 cm de mercure ; elle remonte à la normale en plus de 2 heures.

. Voie intra-duodénale : jusqu'à 30 mg/kg de méprobamate, il n'y a pas de modification de la pression artérielle. A 100 mg/kg, il y a une chute de la pression artérielle de - 5 cm de mercure et celle-ci remonte en plusieurs heures à la normale. En thérapeutique, on n'utilise pas le produit aux doses qui sont à l'origine d'un retentissement sur la tension artérielle.

c) Action sur les médiateurs chimiques :

Le 1664 CB agit comme s'il était seul ; les effets sur l'adrénaline, l'acétylcholine, l'histamine, ne sont pas renforcés par l'addition de méprobamate.

Voie intra-péritonéale : DL 50 : 570 ± 19 mg/kg de méprobamate.

Par voie orale l'addition de 1664 CB ne modifie pas la DL 50 du méprobamate. Par voie intra-péritonéale, l'addition du 1664 CB

au méprobamate modifie et augmente la toxicité de ce dernier.

Toxicité chronique :

Chez le rat : l'essai dure 7 mois chez les rats divisés en 3 lots :

. Lot n°1 : rats témoins,

. Lot n° 2 : traités par un aliment contenant : 2 g de méprobamate et 50 mg de 1664 CB par kilo,

. Lot n° 3 : traités par un aliment contenant : 5 g de méprobamate et 125 mg de 1664 CB par kilo.

Survie des animaux : un rat témoin est mort. Dans le lot n° 2 : six rats sont morts par broncho-pneumonie à Pasteurella. Dans le lot n° 3 : trois morts avec des lésions pulmonaires.

Croissance pondérale : les animaux sont pesés une fois par semaine. Les courbes des trois lots sont à peu près parallèles. Au moment de l'épizootie, il semble qu'il y ait arrêt de croissance chez les rats traités par le mélange méprobamate-1664 CB.

La variation de l'accroissement du poids dans le lot :

. n° 1 est de 66 °/° ;
. n° 2 est de 46 °/° ;
. n° 3 est de 57,5 °/°.

Hématologie :

L'intoxication chronique des rats pendant 7 mois, n'a entraîné aucun changement hématologique notable.

Poids des organes :

L'affection bactérienne du lot n°2 a laissé des traces sur le poids des poumons, du coeur, et des surrénales qui sont plus lourds. Par contre, pour les autres organes, aucune anomalie n'a été constatée.

d) Action anti-spasmodique :

Etudiée «in vitro» sur le duodénum de rat, l'association méprobamate-1664 CB est :

— 500 fois moins active que la papavérine sur le spasme provoqué par le chlorure de Baryum ,

— 10 000 fois moins active que l'atropine sur le spasme dû à l'acétyl-choline ,

— 2 500 fois moins active que la prométhazine sur le spasme induit par l'histamine.

Donc, l'association est douée de pouvoir anti-spasmodique faible.

e) Conclusions sur ces propriétés pharmacodynamiques

Il y a une synergie entre l'action du méprobamate et du 1664 CB vis-à-vis de l'activité sur le système nerveux central.

Il se manifeste par un renforcement d'action sur le pouvoir hypnotique, les fonctions d'équilibration, le comportement excito-moteur induit par la morphine, chez le chat ou la souris. Enfin, il existe un renforcement d'action vis-à-vis de la réaction d'agressivité du rat. Par contre, le 1664 CB ne renforce pas l'action anticonvulsivante du méprobamate vis-à-vis du pentétrazol.

Le méprobamate ne renforce pas l'action cataleptique du 1664 CB. Aux doses thérapeutiques, l'association méprobamate-1664 CB ne se montre pas hypotensive chez le chien.

f) Toxicologie de l'association méprobamate-1664 CB

Proportions dans la préparation : 100 parties de méprobamate
2,5 parties de 1664 CB.

— Toxicité aiguë :

Etude sur 280 souris observées pendant 72 heures. Administrées par voie orale ou parentérale, les substances étudiées sont mises en suspension dans l'eau gommée à 5 °/° et administrées pour chaque dose sous un volume de 0,1 ml par 20 g de poids.

— Voie orale : DL 50 : 1 100 mg/kg de méprobamate,

— Voie parentérale : DL 50 : 570 mg/kg de méprobamate.

L'addition de 1664 CB n'augmente pas la toxicité du méprobamate par voie orale. Elle l'accentue par voie injectable.

— Histologie :

L'association méprobamate-1664 CB n'a pas entraîné l'apparition de modifications notables au niveau des organes examinés : foie, rate, rein, coeur, tractus génital, thyroïde, surrénale.

— Toxicité chez le lapin :

Etudiée pendant 6 mois sur 15 lapins divisés en 3 lots, comme les rats :

Lot n°1 : lapins témoins,

Lot n° 2 : Reçoit chaque jour : 6 jours par semaine :
100 mg/kg de méprobamate
2,5 mg/kg de 1664 CB.

Lot n° 3 : Reçoit chaque jour, 6 jours par semaine :
200 mg/kg de méprobamate
5 mg/kg de 1664 CB.

Les comprimés étudiés sont broyés et mis en suspension dans une solution de gomme arabique à 5 °/°.

Survie des animaux : Tous sont restés en bon état de santé apparent pendant la durée de l'expérience (1 mort par asphyxie due à l'oblitération trachéale par la sonde oesophagienne de gavage).

— Croissance pondérale :

Les animaux sont pesés une fois par semaine. La variation de l'augmentation de poids des 3 lots est de :

64 °/° pour le lot n° 1

77 °/° pour le lot n°2 (avec au départ de l'expérience un retard de croissance)

45 °/° pour le lot n° 3.

— Hématologie :

Il n'y a aucune variation sensible entre les divers lots d'animaux, pour les facteurs considérés (nombre de globules rouges, teneur en hémoglobine du sang, nombre de leucocytes et formule leucocytaire).

— Poids des organes :

Il n'y a pas de différence entre le poids des viscères des animaux traités et celui des témoins. Seules les surrénales des animaux du lot n°3 sont un peu plus lourdes que celles des témoins.

— Histologie :

L'administration de méprobamate-1664 CB dans les conditions réalisées au cours de cet essai n'a pas entraîné l'apparition de modifications histologiques notables au niveau des organes examinés.

— Test d'inocuité :

En tenant compte de la toxicité de l'association méprobamate-1664 CB on établit un test d'inocuité du produit ; on administre per os à 10 souris :

- 500 mg/kg de méprobamate,
- 12,5 mg/kg de 1664 CB.

Après administration, les souris dorment encore le lendemain, se réveillent après 24 heures et l'on n'observe pas de mortalité les jours suivants .

g) Conclusion

La toxicité aiguë du mélange méprobamate 100 parties-1664 CB, 2,5 parties est identique à celle du méprobamate seul pour l'administration orale. Le mélange est un peu plus toxique par voie intra-péritonéale, mais la toxicité reste faible et confère une large marge de sécurité. Les essais de toxicité chronique chez le rat et chez le lapin n'ont entraîné aucune perturbation morphologique ou fonctionnelle notables que l'on puisse rapporter à l'administration de ce médicament.

C'est un produit qu'il nous a paru intéressant d'utiliser :

1. En prémédication :

Par suite de son action sur l'anxiété, du fait qu'il ne déprime pas les fonctions végétatives.

2. En réanimation respiratoire :

Chez le malade anxieux par suite de la rétention de CO2 et de l'anoxie.

Chez le malade insuffisant respiratoire se plaignant de douleurs.

Il ne déprime pas la respiration. Ne modifiant pas la spirométrie, il ne rompt pas l'équilibre très précaire de ces malades.

Dans ce cas, il faut être prudent cependant, par suite d'une éventuelle action potentialisatrice sur d'autres médicaments.

ETUDE CHEZ L'HOMME DU FH 040 EN PREMEDICATION

1 - CONDITIONS D'UTILISATION

Nous avons utilisé les ampoules de FH 040 *(1)* associées à la péthidine en prémédication, par injection exclusivement intra-musculaire. Tous les malades ont reçu la même prémédication mais la dose varie avec l'âge et l'état général. La veille de l'intervention à vingt et une heure, chaque malade reçoit un suppositoire de nembuthal à 120 ou 60 mg. Le jour de l'intervention avant la prémédication intra-musculaire, on note le pouls, la tension artérielle et le nombre de mouvements respiratoires par minute. On prémédique ensuite le malade avec FH 040 et péthidine intra-musculaire. Une heure après on note à nouveau le pouls, la tension artérielle, le nombre de mouvements respiratoires par minute et la qualité de la prémédication.

Une prémédication est jugée bonne quand le malade est peu ou pas somnolent, s'il est sans appréhension, indifférent à ce qui se passe autour de lui.

---

(1) - Une ampoule de 5 ml de FH 040 contient : - Méprobamate : 400 mg
- 1664 CB : 20 mg

2 - TABLEAU DES RESULTATS

a) Tableau des observations :

L'utilisation du FH 040 au cours d'interventions aussi diverses que variées nous a permis de recueillir de nombreuses observations dont nous avons noté les principaux résultats dans les tableaux suivants.

Ceux-ci résument les résultats de soixante douze interventions de grande chirurgie parmi lesquelles 9 portaient sur le Tube digestif, 14 sur l'appareil génito-urinaire, 3 sur l'exploration des voies biliaires. Nous avons noté également les résultats observés au cours d'une anastomose portocave, d'une surrénalectomie, de deux sympathectomies lombaires, d'une splénectomie, d'une cure de hernie diaphragmatique, d'une amputation de la cuisse, d'une plastie de l'oreille et de 15 interventions d'orthopédie.

La prémédication et la technique anesthésique seront choisies après un examen clinique complet des malades, notamment du point de vue cardio-vasculaire, pulmonaire, sanguin et urinaire.

Nom du malade	G....Michel 1	B... M.L. 2	T....Simon 3	P...Isabelle 4	R...Daniel 5	M...Ida 6	C... Louis 7
Intervention	Surrenalectomie	Pseudarthrose humérus droit	Ablation points de Nylon	Hysterectomie totale	Syndrome de Wolkmann	Exploration des voies urinaires	Pseudarthrose de jambe
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin
Age	19	29	53	49	25	31	59
E.G.	Artérite sévère coronarite	Ethylisme	Bon	Bon	Bon	Assez bon	Bon
Prémédication	1 Dolosal 1 FH - 040 4	1 Dolosal 1 FH - 040 4	1 Dolosal 1 FH - 040 4	1 Dolosal 1 FH - 040 4	1 Dolosal 1 FH - 040 4	1 Dolosal 1 FH - 040 4	1 Dolosal 1 FH - 040 4
Qualité	Anxieux ++	Mauvaise	Mauvaise	Peu efficace	Peu efficace (mais a subi nombreuses interventions)	Anxiété ++	Peu efficace
Anxiété avant la prémédication	++++	+	++	+	+	++	+
Avant prémédication							
T.A.	15 - 8	11 - 5	13 - 6	12 - 7	11 - 6	16 - 9	14,5 - 8,5
Pouls	120	92	100	86	72	88	100
Nombre de mots Resp.	14	14	22	20	18	16	16
Après prémédi- (1 heure après)							
T.A.	14 - 8	15 - 7	12 - 6	12 - 7	11 - 6	18 - 9	15 - 9
Pouls	120	100	120	84	76	100	120
Nbre Mvts Resp.	20	12	20	16	16	12	14

L... Grégori 8	C...Elisabeth 9	P...Jean 10	L...Henriet 11	F....Michel 12	F....Marcel 13	S...Marie 14	G....Nicole 15
Hernie Inguinale	Coxarthrose Hanche D	Sympathectomie lombaire	Mammectomie pour cancer	Incision d'orchite	Arthrodese de cheville D	Fracture des 2 os avant-bras	Ovariectomie droite
masculin	féminin	masculin	féminin	masculin	masculin	féminin	féminin
71	65	60	66	30	33	42	20
assez bon	assez bon	coeur sénile	bon (ancienne hypertendue)	bon	bon	bon	bon
1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
mauvaise	anxiété ++	moyenne anxiété +	moyenne anxiété +	moyenne anxiété +	moyenne anxiété +	moyenne anxiété +	malade très agitée ++++
+	+	++	++	+	+	+	++
avant prémédication							
14 - 7 68 20	14 - 7 80 15	13 - 6 100 15	16 - 7 84 12	13 - 6 82 15	10 - 6 68 16	12 - 7 80 16	11 - 7 60 18
après prémédication(1 heure après)							
14 - 6 60 16	16 - 9 80 15	15 - 7 90 16	15 - 6 100 20	14 - 6 84 16	12 - 7 102 15	12 - 7 94 16	12 - 8 100 25

Mme L... 16	D... Robert 17	L....S. 18	R.... 19	L...Georges 20	P...Yannick 21	M...Lucie 22	I...Pierre 23
Laparotomie cancer génér.	Sympathectomie lombaire droite	Thyroïdectomie partielle	Amputation recto-sigmoïdienne	Fracture diaphyse fémorale	Ablation de vis	kyste de l'ovaire	ostéomyélite (curetage)
féminin	Masculin	féminin	masculin	masculin	masculin	féminin	masculin
70	32	33	70	30	31	45	26
Médiocre	Coronarite traitée avant intervention	Bon	assez bon (Insuffisance pulmonaire)	Bon	Bon	Bon	Bon
1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
Très déprimée comateuse	Excellente	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Excellente	Très bonne
+	+++	++	++	+	+	++	++
avant prémédication							
12 - 7 80 19	15 - 8 80 20	12 - 7 80 18	17 - 7 86 20	13 - 6 84 16	17 - 8 80 16	10 - 5 66 26	11,5 - 6 60 16
Après prémédication (1 heure après)							
12 - 8 80 14	15 - 9 120 22	12 - 7,5 100 14	16 - 6 120 16	11 - 7 80 20	13 - 8 75 18	13 - 8 70 16	12 - 6 90 16

I...Berthe 24	C...Alice 25	P...José 26	L...Arthur 27	M....Jean 28	S...Jacques 29	P...André 30	D...Michel 31
Adénopathie sus-claviculaire	Hystérectomie	Fracture du plateau tibial	Hypertension portale (anastomose porto cave)	Anus iliaque (cancer du colon)	Splenectomie	Exploration d'une fistule du fémur	Néphrectomie
féminin	féminin	masculin	masculin	masculin	féminin	masculin	féminin
60	56	44	44	32	26	34	78
assez bon	bon	bon	assez bon	assez bon	assez bon	bon	mauvais
1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4
Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
++	+	++	+++	+++	++	++	++
Avant prémédication							
13 - 8 85 24	15 - 8 72 24	15 - 8 100 16	14 - 7 80 19	15 - 8 140 20	11 - 6 78 18	15 - 6 84 14	13 - 7 80 16
Après prémédication (1 heure après)							
14 - 9 80 22	15 - 8 90 24	18 - 8 102 17	14 - 7 100 16	13 - 8 140 18	12 - 8 104 12	15 - 6,5 84 16	15 - 8 110 20

B...Jean 32	A...Antoine 33	P...Maria 34	P...Denis 35	G...Célina 36	D...Jeanne 37	F...Hélène 38	P...Odette 39
Cholecystectomie	Section des nerfs Erecteurs	Amputation du rectum	Amputation du rectum	Cure de Hernie inguinale	Fistule vésico vaginale	Prolapsus Utérin	Greffe de Peau
masculin	féminin	féminin	masculin	féminin	féminin	féminin	féminin
74	70	59	68	59	50	43	58
mauvais	Bon Obèse	assez bon	bon	bon	bon Obèse	bon	assez bon
1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
Bonne (mais déprimé)	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
+	++	+	+++	++	+++	+	++
avant prémédication							
10 - 5 70 12	16 - 9 90 16	13 - 7 80 16	15 - 7 80 16	10 - 5 70 18	16 - 8 84 16	15 - 8 80 22	15 - 7 96 16
après prémédication (une heure après)							
9 - 5 70 10	17 - 9 100 16	12 - 7 100 16	13 - 8 84 20	10 - 6 65 16	14 - 8 100 18	13 - 9 90 20	17 - 9 120 16

C...Fernand 40	M...Elisabeth 41	B...Alphonse 42	B...Jean 43	P...Gabriel 44	I...Rguera 45	D...Georges 46	Lac Auguste 47
Hernie épigastrique	Mammectomie	Cancer du sigmoïde	Plastie de l'oreille	Enclouage col du fémur	Appendicite	Fistule anale	Appendicite aigue
masculin	féminin	féminin	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin
44	63	41	25	61	18	41	48
bon	médiocre	E.G.mauvais	bon	assez bon	bon	bon	bon
1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
bonne	très bonne	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne
+	++	++	++	++	+++	+	++
avant prémédication							
13 - 6 64 15	14 - 8 76 20	10 - 5 82 17	15 - 5 96 16	13 - 6 80 18	15 - 6 88 15	11 - 6 80 14	14 - 7 60 18
une heure après prémédication							
13 - 7 64 16	13 - 8 80 20	11 - 5 100 20	15 - 7 120 20	14 - 8 90 15	14 - 9 100 16	12 - 6 80 16	11 - 6 70 14

M...Jacques 48	C..Armande 49	C...Marie-L 50	S...Jean 51	L...Lucienne 52	R...Marcel 53	C...Maria 54	C...Marie 55
Cure de varices	Ablation de broche	Plâtre jambe sous A.G.	Prolapsus	Néphrectomie (pyonephrose)	Fracture du Fémur gauche	Prolapsus	Tumeur abdo. Laparotomie exploratrice
masculin	féminin	féminin	masculin	féminin	masculin	féminin	féminin
19	45	56	58	15	50	43	57
bon	bon	bon	médiocre	bon	bon	bon	Obèse Diabétique HTA ou A
1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
Bonne	bonne	excellente	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne
+	++	++	++	++	+	++	+++
avant prémédication							
14 - 7 70 16	13 - 6 70 28	16 - 9 80 15	15 - 8 76 17	11 - 6 68 20	13 - 7 80 16	14 - 9 80 16	15 - 9 102 15
une heure après prémédication							
13 - 7 80 16	14 - 7 80 26	16 - 9 80 20	16 - 8 120 18	12 - 7 100 16	11 - 6 80 20	15 - 8 80 16	16 - 8 100 16

C...Marie 56	L...François 57	P....Rose 58	D...Joseph 59	O...Louise 60	J...M.Thé 61
Mise en place d'un drain vaginal sous A.G.	Exploration des voies biliaires (cholecystectomie)	Hysterectomie	Hernie diaphragmatique	Amputation cuisse D	Cure d'hémorroïdes
féminin	masculin	féminin	masculin	féminin	féminin
57	57	49	68	71	35
	médiocre	Bon HTA au	Médiocre grosse insuf.respiratoire	Artérite diabétique	Bon
1 dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
bonne	bonne	excellente	bonne	excellente	excellente
+++	++	++	+++	+++	++
avant prémédication					
15 - 7 96 18	15,5 - 7 84 16	17 - 7 88 15	10 - 6 76 16	17 - 9 96 20	12 - 6 88 14
1 H après prémédication					
17 - 8 104 20	12 - 7 70 12	15 - 9 80 16	11 - 6 76 20	15 - 9,5 100 20	14 - 7 100 16

R..... 62	Z...Fatima 63	C...Emile 64	C...Angel 65	M... 66	M...M.Louise 67
rétablissement de continuite + éventration	cholecystectomie	adenome prostatique	tumeur Ileocaecale (cancer)	Ablation de points de nylon	fracture jambe
masculin	féminin	masculin	masculin	masculin	féminin
59	30	64	55	70	51
assez bon Ethylique - Emphysème Bloc de branche D	bon	assez bon	tuberculose pulmonaire en évolution	assez bon	bon
1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4
très bonne	Excellente	bonne	bonne	bonne	bonne
++	++	++	+	+	++
avant prémédication					
14 - 7 90 18	10 - 6 54 17	13 - 6 72 16	12 - 6 62 20	15 - 7 56 20	15 - 9 84 16
une heure après prémédication					
13 - 7 88 20	11 - 7 80 16	13 - 6 80 12	11 - 8 80 16	13 - 7 64 20	17 - 9 96 16

Mr. X... 68	M. ...Solange 69	Mme X... 70	T...Raymond 71	B...Marie 72
Hernie Inguinale	Gastrectomie totale pour cancer	Appendicite	Greffe de peau cuisse droite	Arthrodèse Cheville droite
masculin	féminin	féminin	masculin	féminin
36	33	35	34	67
bon (acromégale)	mauvais E.G.	bon	bon diabétique	bon
1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1 Dolosal 1 FH-040 4	1/2 Dolosal 1/2 FH-040 4
bonne	très bonne	bonne	bonne	bonne
+	+	+++	+	+
avant prémédication				
11 - 7 72 16	10 - 5 60 12	13 - 7 80 18	10,5 - 5 68 16	10 - 5 80 19
une heure après prémédication				
14 - 7 80 20	12 - 9 70 9	13 - 9 90 18	12 - 6 65 16	13 - 8 100 16

c) Tableau des résultats généraux :

Prémédication	*Bonne*	*Moyenne*	*Mauvaise*	*Cas particuliers*
10cg de péthidine + 1 ampoule de FH040	46	4	6	1 cas de surrexcitation
5 cg de péthidine + 1/2 ampoule de FH 040	10	1	3	1 cas de dépression centrale, sans perturbation végétative

d) 12 observations plus détaillées

Parmi ces tableaux nous pensons utile de développer davantage certaines observations.

OBSERVATION N° 17

Malade jeune de 32 ans, qui doit subir une sympathectomie lombaire droite pour artérite oblitérante des membres inférieurs. Ce malade est un gros fumeur, très anxieux avant l'intervention. Il présente une atteinte générale de son système artériel en particulier des artères coronaires. Cinq jours avant l'intervention, il reçoit matin et soir des injections intra-musculaires de diacromone, et de papevérine. La veille de l'intervention on lui administre un suppositoire de nembuthal (120 mg). Sa tension artérielle est à 15/8; son pouls à 78. On note 20 mouvements respiratoires par minute. Le matin de l'intervention on note sa TA : 15/8 ; son pouls 80 ; 20 mouvements respiratoires par minute.

On fait 10 cg de péthidine plus une ampoule de FH 040 intra-musculaire. Une heure plus tard, TA 15/9 ; pouls 120 ; 12 mouvements respiratoires par minute.

Ce malade arrive en salle d'opération très bien prémédiqué, un peu somnolent, mais calme et indifférent. La prémédication a un peu accéléré son pouls.

L'intervention est facile et rapide, le malade bien réveillé au départ du bloc opératoire. Pendant l'intervention sa tension artérielle se maintient à 15/9 (6 d'indice) et son pouls à 120. Il est sous perfusion de sérum glucosé, à 10 °/° avec inophilline et glycocolle.

Dose d'anesthésiques : 1 g de penthotal
80 mg de gallamine
NO_2 à 80 °/°
02 à 20 °/°.

Donc l'intervention est facilitée par une excellente prémédication chez ce malade anxieux. Il faut noter l'accélération du pouls après prémédication.

OBSERVATION N° 18

Thyroïdectomie partielle (pour nodule non hypersécrétant) chez une malade jeune, 33 ans, en bon état général ; maigre, elle était assez anxieuse la veille de l'intervention. On lui administre la veille un suppositoire de nembuthal à 60 mg. Le matin de l'intervention : TA 12/7 ; pouls 80 ; 18 mouvements respiratoires par minute. La prémédication intra-musculaire comporte 10 cg de péthidine et 1 ampoule de FH 040. Une heure après : TA : 12/7,5 ; pouls 100 ; 14 mouvements respiratoires par minute. Elle arrive très bien prémédiquée dans la salle d'opération. L'opération dure une heure. Elle est intubée avec :

1/2 mg d'atropine,
40 cg de pentothal,
15 mg de d-tubo-curarine.

Les doses totales per opératoires sont :

- 50 cg de pentothal
- 15 mg de d-tubo-curarine,
- 5 cg de péthidine,
- 10 cg de prométhazine.

La malade est perfusée avec 500 cc de sérum glucosé isotonique contenant 0,24 g d'inophyline et 1 g de procaïne. L'intervention étant hémorragique on transfuse un flacon de sang de 350 ml. Chez cette malade au départ assez anxieuse, on obtient une prémédication de bonne qualité avec un pouls accéléré, une anesthésie générale facilitée, un réveil calme et rapide.

OBSERVATION N° 55 et 56

Ici nous avons réalisé deux prémédications sur la même malade à un mois d'intervalle. Cette femme de 57 ans entre dans le service pour tumeur abdominale douloureuse. Elle a déjà subi de nombreuses interventions : néphrectomie droite, ablation d'un kyste de l'ovaire à gauche, cure d'éventration, polypose rectale traitée chirurgicalement, et il y a un mois une hystérectomie vaginale pour épithélioma glandulaire dont les suites sont troublées par une phlébite de la jambe droite. Cette malade est obèse, elle pèse 96 kg. Depuis trois ans, elle est diabétique mais équilibrée par un régime au moment de son entrée dans le service. Elle suit un traitement pour une hypertension artérielle apparue, il y a deux ans. Son ECG montre des signes de sclérose coronarienne traitée par des injections intra-musculaires de diacromone papavérine.

Cette femme présente un écoulement vaginal purulent un mois après l'hystérectomie. On décide de placer un drainage

vaginal sous anesthésie générale. Cette femme était excessivement anxieuse. Nous avons utilisé comme prémédication 5 cg de péthidine et une demi-ampoule de FH 040 intra-musculaire. Elle arrive en salle d'opération bien prémédiquée, sans anxiété.

Avant prémédication : TA : 15/7 ; pouls 96 ; 18 mouvements respiratoires par minute.

Sous prémédication : TA : 17/8 ; pouls 104 ; 20 mouvements respiratoires par minute.

L'intervention est rapide et la malade anesthésiée par 70 cg de pentothal intra-veineux. Trois semaines après, elle continue à souffrir, on décide de pratiquer une laparotomie exploratrice. Ici, nous l'avons prémédiquée avec 1 suppositoire de nembuthal à 60 mg la veille au soir. Le matin de l'intervention 1 ampoule de FH 040 et 10 cg de péthidine intra-musculaire.

Avant prémédication : TA 15/9 ; pouls 102 ; 15 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA 16/8 ; pouls 100 ; 16 mouvements respiratoires par minute.

La prémédication est bonne, la malade est calme, sans avoir sommeil. L'anesthésie dure 2 heures et les doses totales administrées sont :

120 cg de pentothal,
80 mg de flaxedil,
15 mg de taractan,
5 mg de palfium.

La malade est placée sous R.P.R. pendant toute l'intervention. Ces doses d'anesthésiques sont assez importantes mais cette malade ayant reçu beaucoup de calmants, et pesant 96 kg est plus résistante aux drogues.

La prémédication est de bonne qualité puisqu'elle n'entraîne pas de dépression respiratoire ou circulatoire mais supprime la peur et calme la malade.

OBSERVATION N° 43

Ce malade jeune : 25 ans est entré dans le service pour brûlures par électrocution siégeant au niveau des deux mains, du cou et de l'oreille droite. Après avoir déjà subi plusieurs interventions au niveau des mains, on doit réaliser une plastie de l'oreille droite.

Ce malade est en excellent état général ; il n'est pas trop anxieux, nous allons le prémédiquer avec :

. la veille au soir : un suppositoire de nembuthal à 120 mg,

. le matin de l'intervention avec 10 cg de péthidine et 1 ampoule de FH 040 intra-musculaire.

Avant prémédication : TA 15/5 ; pouls 96 ; 16 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA 15/7 ; pouls 120 , 20 mouvements respiratoires par minute.

La prémédication est de bonne qualité, le malade est calme, détendu mais pas somnolent. L'anesthésie générale dure deux heures et le malade ayant déjà subi plusieurs interventions paraît un peu résistant aux drogues, puisqu'il lui faut :

- 110 cg de pentothal,
- 18 mg de d-tubo-curarine,
- 10 cg de péthidine

OBSERVATION N° 45

Ce malade arrive en urgence pour crise d'appendicite aiguë. Il est jeune 18 ans, paraît en bon état général, mais il a très peur de l'opération. On doit intervenir une heure après

son arrivée au bloc d'urgence. On prend sa TA : 15/6 ; son pouls 88, et ses mouvements respiratoires : 15 par minute. On le prémédique avec 10 cg de péthidine et 1 ampoule de FH-040 intramusculaire. Quand il arrive en salle d'opération, une heure après, il est calme, peu somnolent, et il a beaucoup moins peur. Sa TA : 14/9 ; pouls 100 ; et on compte 16 mouvements respiratoires par minute.

Mais la conduite de l'anesthésie est difficile et il faut lui administrer de fortes doses :

- 120 cg de pentothal,
- 120 mg de flaxedil,
- 10 cg de péthidine,
- 30 cc de curéthyl dans un sérum glucosé de 250 cc.

Le malade est bien réveillé en fin d'intervention, il est calme et pas déprimé par les drogues puisque sa tension est à : 14/9 ; son pouls à 80.

OBSERVATION N° 63

Cette malade entre dans le service pour lithiase vésiculaire avec plusieurs crises dans ses antécédents. Cette femme est jeune, 30 ans, maigre, en bon état ; on décide alors de faire une exploration des voies biliaires. La veille on lui donne 1 suppositoire de nembutnal à 120 mg. Le matin, elle reçoit 10 cg de péthidine et 1 ampoule de FH 040 intra-musculaire.

Avant prémédication : TA 10/6 ; pouls 54 ; 17 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA 11/7 ; pouls 80 ; 16 mouvements respiratoires par minute.

La prémédication est très bonne, la malade est bien réveillée ; calme, toute son appréhension a disparu.

L'intervention (cholscystectomie + radiomanométrie) dure deux heures ; l'anesthésie est conduite facilement et les suites sont excellentes.

Anesthésie avec : - 85 cg de pentothal,
- 21 mg de d-tubo-curarine,
- 3 mg de palfium.

OBSERVATION N° 62

Malade de 59 ans, à qui on doit faire un rétablissement de continuité du transit digestif et une cure de grosse éventration.

Ce malade est un éthylique. De plus il présente un emphysème pulmonaire assez important. Dans son bilan pré-opératoire, on relève un bloc de branche droit sur l'ECG, mais pas de contre-indication opératoire. Ce malade reçoit chaque jour plusieurs injections de méprobamate et de vitamine B intra-musculaires. La veille de l'intervention on lui donne un suppositoire de nembuthal à 120 mg. Le matin de l'intervention 10 cg de péthidine et 1 ampoule de FH 040 intra-musculaire.

Avant la prémédication intra-musculaire, sa TA 14/7 son pouls à 80, et il présente 18 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication TA : 13/7 ; pouls 88, 20 mouvements respiratoires par minute.

La prémédication chez ce malade qui était assez inquiet est de bonne qualité, il est indifférent mais pas somnolent en arrivant sur la table d'opération. On met en place une perfusion de sérum glucosé avec camphophylline et curéthyl avant de l'endor-

mir. Les doses totales d'anesthésiques et d'analgésiques sont importantes pour le maintien de l'anesthésie :

125 cg de pentothal - 33 mg de d-tubo-curarine
5 mg de palfium - 5 mg de Halopéridol
5 cg de péthidine - 12 cg de phénergan.

La durée de l'intervention est de trois heures et le malade est bien réveillé en fin d'intervention (il tousse, déglutit, réagit au pincement). Sa tension artérielle du début : 13/7 se maintient jusqu'à la fin avec un indice à 6, son pouls est à 70, et il a 20 mouvements respiratoires par minute avant son départ du bloc.

Il faut noter une légère cyanose des doigts, des oreilles et des lévres due à une gêne respiratoire par l'emphysème et la réduction importante de la respiration abdominale. A ceci se surajoute peut-être l'action dépressive des différentes drogues utilisées, on donne un peu d'oxygène à ce malade et la cyanose disparaît rapidement, le malade se réveille calmement, il répond facilement aux questions posées demi-heure après la fin de l'intervention.

OBSERVATION N°11

Cette malade de 66 ans doit subir une mammectomie droite pour cancer du sein. Il y a trois ans apparaissait un nodule du sein droit dont elle ne se préoccupe pas. Un an après, on découvre une hypertension artérielle (avec maxima à 24) quand la malade fait une hémiplégie qui régresse totalement en deux mois.

Cette malade a suivi il y a un an un traitement de vaso-dilatateurs coronariens car elle présentait des crises douloureuses de type angineux.

Au moment de son hospitalisation, elle est fatiguée mais en bon état général, son E.C.G. est normal. Au niveau du sein

droit, la tumeur est ulcérée, mais on ne trouve pas d'adénopathie axillaire palpable. Cette malade a peur de l'intervention et surtout de l'anesthésie. La veille on lui donne 1 suppositoire de nembuthal à 60 mg. Le matin de l'intervention elle reçoit en injection intra-musculaire, 1 ampoule de FH 040 et 10 cg de péthidine.

Avant prémédication : TA : 11/7 ; pouls 84 ; 12 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA : 15/6 ; pouls 100 ; 20 mouvements respiratoires par minute.

La qualité de la prémédication est moyenne car l'anxiété de cette femme est diminuée, mais persiste.

La conduite de l'anesthésie, qui dure 1 h 30 est facile :
70 cg de pentothal,
40 mg de gallamine.

En fin d'intervention, la malade est bien réveillée, elle a repris conscience et nous parle avant le départ de la salle d'opération.

OBSERVATION N°1

Cette observation concerne un jeune malade de 19 ans, atteint d'une artérite sévère qui le fait beaucoup souffrir surtout au niveau du pied et de la jambe droite.

L'atteinte du système artériel est générale en particulier les coronaires sont touchées. Comme préparation en vue de l'opération, il reçoit de la papavérine et une diacromone matin et soir.

Ce malade souffre beaucoup, ne dort plus, ne peut rester couché, il est très anxieux et inquiet. On décide alors de pratiquer une surrénalectomie droite avec section du splanchnique.

On le prémédique avec un suppositoire de nembuthal de 120 mg la veille au soir. Le matin de l'intervention, il reçoit 10 cg de péthidine et 1 ampoule de FH 040 intra-musculaire. Avant la prémédication TA : 15/8 ; pouls 120 ; 14 mouvements respiratoires par minute. Une heure après prémédication TA : 14/8 ; pouls 120; 20 mouvements respiratoires par minute. Ce jeune homme arrive très inquiet en salle d'opération, il paraît même plus anxieux que la veille, la prémédication n'est pas bonne.

L'intervention dure 3 h 30, le malade est intubé et placé sous R.P.R. Les doses totales administrées per-opératoire :

120 cg de pentothal,
21 mg de d-tubo-curarine,
5 mg de palfium.

Sa tension artérielle se maintient bien tout le long de l'intervention. Le réveil est rapide et calme. Les suites opératoires sont excellentes chez ce malade, ayant très peur avant l'intervention et un mauvais moral, la prémédication n'a pas eu d'effet anxiolytique évident.

OBSERVATION N°2

Cette femme de 29 ans présente par suite d'une fracture ancienne mal consolidée une pseudarthrose de l'humérus. On décide d'intervenir.

Cette malade est une éthylique mais son état général est bon. On lui administre des vitamines B et de l'Equanil. La veille de l'intervention elle reçoit un suppositoire de nembuthal à 120 mg, et le matin 10 cg de péthidine et une ampoule de FH 040.

Avant prémédication : TA 11/5 ; pouls 92 ; 14 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA 15/7 ; pouls 100 ; 12 mouvements respiratoires par minute.

La prémédication n'est pas de bonne qualité, la malade n'est pas très anxieuse mais elle parle beaucoup, elle est un peu excitée. Il faut souligner qu'elle n'avait pas peur avant l'intervention.

L'opération dure quatre heures et se déroule sous perfusion de curethyl et nécessite une transfusion de deux flacons de sang. Les doses totales administrées sont :

- 1 g de pentothal,
- 80 mg de gallamine,
- 3 mg de palfium,
- NO_2 80 °/°, et 02 : 20 °/° en circuit ouvert.

Le réveil est assez calme et rapide. Si la prémédication n'a pas calmé la malade, celle-ci paraît avoir favorisé une conduite d'anesthésie facile, en effet les doses administrées ne sont pas trop importantes quand on sait qu'il s'agit d'une éthylique ayant déjà subi plusieurs interventions dans les mois précédents.

2 CAS PARTICULIERS

OBSERVATION N°15

Cette jeune fille de 20 ans, présente une masse latéro-utérine assez volumineuse, indolore mais gênante. On décide de l'opérer. Son bilan général est excellent. Elle avait très peur de cette opération et de l'anesthésie. On la prémédique :

— la veille avec 1 suppositoire de nembuthal à 120 mg ;

— le matin avec une injection intra-musculaire de 10 cg de péthidine et une ampoule de FH 040.

Avant prémédication : TA : 11/7 ; pouls 60 ; 18 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA : 12/8 ; pouls 100 ; 15 mouvements respiratoires par minute.

Elle arrive très agitée et surexcitée en salle d'opération, essayant de s'enfuir. On l'endort rapidement et l'anesthésie générale est conduite avec 90 cg de pentothal, 80 mg de gallamine, 6 cg de péthidine, N02 à 80 °/° et 02 à 20 °/° en circuit ouvert pour une durée de une heure quarante cinq.

Au réveil, la malade est très agitée et calmée par du théralène, en perfusion. Il s'agit ici d'un cas particulier et jamais en dehors de cette observation nous n'avons eu d'agitation après prémédication par FH 040 et péthidine.

OBSERVATION N°16

Cette malade de 70 ans entre dans le service pour une masse latéro-utérine droite douloureuse. Elle est fatiguée, amaigrie, anorexique, mais son bilan biologique n'est pas trop mauvais sauf le taux de protides à 65 g. On décide de faire une laparotomie exploratrice. On la prémédique avec 5 cg de péthidine et 1/2 ampoule de FH 040. Avant la prémédication TA : 12/7 ; pouls 80 ; 18 mouvements respiratoires par minute.

Après prémédication : TA 12/7 ; pouls 80 ; 14 mouvements respiratoires par minute.

Cette prémédication est de mauvaise qualité car la malade qui était consciente avant la prémédication devient comateuse, au point de ne pouvoir répondre aux questions posées. Elle déglutit et réagit au pincement. La tension artérielle est pourtant bien conservée et ses mouvements respiratoires sont peu déprimés. C'est le seul cas de prémédication ou la malade soit arrivée

en salle d'opération aussi déprimée et inconsciente. Cette malade avait un cancer de l'ovaire inopérable avec de multiples métastases, elle est morte peu de temps après la laparotomie. L'anesthésie générale dure 1 h 30, elle est conduite avec 60 cg de pentothal et 60 mg de gallamine, c'est dire qu'il lui a fallu des doses assez importantes pour obtenir un bon relâchement abdominal.

A partir de ces 72 observations nous pouvons nous faire une idée de l'action du FH 040 sur la fonction cardio-respiratoire et anxiolytique.

Action sur la tension artérielle :

Le FH 040 ne paraît pas avoir d'action dépressive sur la tension artérielle si nous regardons les variations entre la prise de tension artérielle avant et après prémédication. Cette variation est faible tant sur la maxima que sur la minima. Résumons les variations sur le maxima :

dans 15 cas, aucune variation,

dans 54 cas, on observe une variation de 1 ou 2 cm de mercure,

dans 3 cas, la variation est plus forte (3cm et 1 fois 4 cm de mercure).

Les variations de la minima suivent dans la plupart des cas celles de la maxima, la différencielle reste très souvent inchangée.

Dans 58 cas la minima est inchangée ou varie de un centimètre de mercure. Dans 13 cas, la minima varie de deux centimètres de mercure.

Le FH 040 n'a donc pas une action brutale sur la tension

artérielle comme certains neuroplégiques ; cette propriété est intéressante surtout pour prémédiquer des malades âgés ou en mauvais état.

Action sur le pouls :

Après prémédication par FH 040 le pouls est souvent accéléré, ce phénomène est signalé dans l'étude pharmacodynamique chez l'animal.

Dans 45 cas, le pouls est nettement accéléré.

Dans 27 cas, il est soit très peu accéléré, soit inchangé.

Le pouls est plus lent dans 6 cas seulement (la variation maximale est un ralentissement de 84 pulsations à 70 pulsations par minute après prémédication).

Action sur la respiration :

Nous avons utilisé le FH 040 associé à la péthidine, celle-ci on le sait déprime le centre respiratoire.

Voici les résultats obtenus :

Dans 24 cas, la respiration est très peu accélérée. Pour les deux cas où l'accélération est très nette, il s'agit de prémédication peu satisfaisantes.

Dans 23 cas le nombre de mouvements respiratoires est inchangé.

Dans 23 cas, il y a ralentissement de la respiration mais celui-ci n'excède 4 mouvements par minute que dans 2 cas où la respiration devait être accélérée avant la prémédication par l'émotion.

Action tranquillisante :

C'est cette action qui nous intéresse le plus pour la prémédication. Il est très important que les malades soient bien préparés avant l'intervention par une prémédication qui tranquillise le malade sans le déprimer.

Le FH 040 paraît être un bon anxiolytique puisque cette action se manifeste nettement chez 62 de nos malades. Parmi ces 62 cas, 41 des malades étaient très anxieux avant la prémédication par le FH 040.

ETUDE CHEZ L'HOMME DU FH 040 EN REANIMATION

Le FH 040 utilisé en injections intra-musculaires est très intéressant pour calmer les intoxiqués au moment de leur réveil. Pour induire le sommeil des insuffisants respiratoires, on a recours à la forme orale du FH 040 (1).

Au début on l'utilisait après échec des autres thérapeutiques (par immén octal, eunoctal, équanil). Aujourd'hui, grâce aux bons résultats obtenus au cours des essais cliniques, on l'administre très largement. On le préfère aux barbituriques et en général à toutes les drogues qui déprimment les fonctions végétatives, ou qui provoquent des phénomènes secondaires désagréables.

Nous disposons de 91 observations, voici les résultats obtenus, chez 5 malades du centre après 15 jours d'absorption tous les soirs, de 2 comprimés de FH 040.

Les constatations cliniques confirment, sur l'hématologie, les travaux pharmaco-dynamiques.

(1) Un comprimé renferme : Méprobamate 400 mg
1664 C B 10 mg

G...Georges 25 ans :

Polio avec insuffisance respiratoire : un litre de capacité vitale.

FN	GR	4.500.000
	GB	9.600
	N poly	74
	M	16
	L	8
	C	2

B...Guy poliomyélite 26 ans : 0,900 litre de capacité vitale

FN	GR	4.950.000
	GB	4.800
	N poly	52
	MM	8
	C	2
	B	1
	M	9
	L	28

A... Joseph : Insuffisance respiratoire chez un silicotique - capacité vitale de 1 litre.

GR	4.900.000
GB	7.000
PN	64
M	8
L	28

T...Robert : Insuffisance respiratoire chronique chez un emphysémateux, capacité vitale de 1,200 litre.

FN normale, sauf leucocytose inhérente à son état pulmonaire.

B... Aimée 30 ans, sclérose multiloculaire - capacité vitale 1,100 litre.

FN	GR	3.800.000
	GB	5.250
	PN	56
	M	12
	L	24
	MM	8

Le FH 040 n'a pas entraîné de modifications de la FN sanguine après traitement.

Action sur le pouls et la TA :

Chez ces mêmes malades, on ne constate pas de modification notable du pouls et de la TA après administration de FH 040.

Voici les chiffres deux heures après l'absorption de FH040 :

	AVANT		APRES	
– G...	TA 13/8	, pouls 85	TA 12/8	; pouls 90
– T...	TA 13/7	pouls 180	TA 13/7	
– B...	TA 12/7	pouls 78	TA 10/7	
– B...	TA 10/8	pouls 82	TA 11/8	
– A...	TA 15/9	pouls 97	TA 14/9	

Effets sur la respiration :

Chez les 5 malades la spirométrie n'a subi aucune modification après administration du médicament. Le FH 040 n'a jamais entraîné de dépression respiratoire. Ce point est capital car la plupart des hypnotiques ou des calmants utilisés ont une action dépressive et ne peuvent être maniés qu'avec précaution chez des malades dont les fonctions respiratoires sont profondément perturbées, il est dangereux de risquer de déprimer davantage chez eux, la respiration. Le FH 040 est une médication sédative, tranquillisante, hypnotique, qui va diminuer l'angoisse et

et faire dormir sans entraîner de modification des fonctions cardio-respiratoires en équilibre précaire. Le sommeil est obtenu dans tous les cas demi-heure ou une heure après l'administration du produit.

Le réveil est normal sans aucun signe secondaire : ni somnolence, ni troubles digestifs, ni perturbations intellectuelles ou affectives.

La tolérance digestive est bonne, le FH 040 n'entraîne ni nausées ni vomissements, ni troubles intestinaux. Au point de vue neurologique on ne signale aucun trouble lié à cette drogue.

Chez nos malades, ce produit n'a pas altéré l'état général, n'a modifié, ni la formule sanguine, ni la TA, ni le pouls, ni la spirométrie. Il a été bien toléré par le tube digestif. Dans chaque cas, il a déclenché le sommeil avec réveil sans signe secondaire.

Son intérêt principal nous a paru résider dans le fait qu'il ne déprime pas la fonction respiratoire, d'où la possibilité de l'utiliser sans danger chez les insuffisants respiratoires chroniques.

CONCLUSION

Nous pensons que le FH 040 a sa place dans la prémédication, les résultats de cette étude portent sur 72 observations.

Dans la majorité des cas la préparation des malades à l'intervention chirurgicale a été satisfaisante.

Il tranquillise les malades et associé à la péthidine a permis une meilleure sédation dans la période pré-opératoire.

Il facilite l'induction et le maintient de l'anesthésie.

Dans les suites, utilisé seul, il s'est substitué aux hypnotiques pour lutter contre les insomnies. Le sommeil qu'il induit ne s'accompagne pas d'effets secondaires désagréables. Associé ici aussi à la péthidine il réalise un sédatif efficace.

En réanimation, on a eu recours à lui chez 92 malades pour calmer l'anxiété des insuffisants respiratoires et lutter contre l'insomnie. Il ne semble pas entraîner de dépression végétative et ne modifie pas la spirométrie des insuffisants respiratoires.

Ce produit est donc un sédatif, un tranquillisant qui ne déprime ni la respiration ni la circulation, et en même temps un hypnogène précieux.

Vu le Président de Thèse,

FABRE P.

Vu, le Doyen
l'assesseur,
P. BLANC

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse, le 19 Juin 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER L. - Effets distinctifs des nouveaux produits «psychotropes» - *Annales of the N Y. Acad. of Sciences - 1957 - 9 - 758.*

2. BERGER F.M. - Propriétés pharmacologiques du 2-méthyl-2 n-propyl-1, 3-propandediol dicarbamate (équanil) nouvel agent bloquant les connexions nerveuses. - *J. Pharm. et Exp. Thérap. - 1954 - 112 - 413.*

3. BERGER F.M. - Chimie et mode d'action des tranquillisants. - *Ann. of the N.Y. Acad. of Sciences - 1957 - 67 - 684.*

4. JEANSON F. - Les tranquillisants. - *Bulletin Médical - 1957 - 71 - 1.*

5. LANDRY et DIRARD V. - Un traitement nouveau de l'insomnie. *Gazette médicale des Hôpitaux - 1963 - 10 - 483.*

6. MEYER - PARLSTEIN A. - Contrôle des spasmes du tétanos par l'administration de Méprobamate. *J.A.M.A. - 1959 - 15 - 112.*

7. PEIGNE F. - Les médicaments psycholeptiques. - *La France Médicale - 1961 - 1 - 33*

8. RUSHIA E.L. - Rapport préliminaire sur l'emploi du Méprobamate comme pré-anesthésie. - *Journal of the Med. of Georgia - 1957 - 3 - 46.*

Imprimé au CENTRE D'EDITIONS
UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.
15, rue des Lois à TOULOUSE -
- Juin 1964 -